

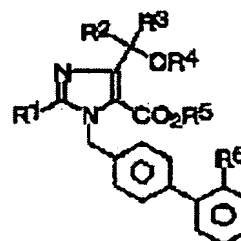
(11)Publication number : 10-310524  
(43)Date of publication of application : 24.11.1998

A61K 31/415  
// C07D233/90  
C07D403/10  
C07D405/12

(72)Inventor : SADA TOSHIO  
KOIKE HIROYUKI  
YANAGISAWA HIROAKI

Priority number : 09 22576      Priority date : 05.02.1997      Priority country : JP  
09 57244      12.03.1997      JP

**SOLUTION:** This agent for the prevention and treatment of diabetic complications is produced by using an imidazolecarboxylic acid expressed by the formula (R1 is a 1-4C alkyl; R2, R3 and R4 are each or 1-4C alkyl; R5 is H; R6 is carboxyl or tetrazol-5-yl), its pharmacologically permissible salt or pharmacologically permissible ester as an active component. The administration rate of the active component for adult is 10-500 mg/dose for oral administration and 5-250 mg/dose for intravenous injection in 1-6 divided doses per day.



[Date of request for examination]	12.10.2001
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	22.08.2005
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	

[Patent number]	3748697
[Date of registration]	09.12.2005
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	2005-17959
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	20.09.2005
[Date of extinction of right]	

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-310524

(43)公開日 平成10年(1998)11月24日

(51)IntCl. <sup>8</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/415	A D P	A 6 1 K 31/415
// C 0 7 D 233/90		C 0 7 D 233/90
403/10	2 3 3	403/10
405/12	2 3 3	405/12

審査請求 未請求 請求項の数28 O L (全 14 頁)

(21)出願番号	特願平10-16632	(71)出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22)出願日	平成10年(1998)1月29日	(72)発明者	佐田 登志夫 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31)優先権主張番号	特願平9-22576	(72)発明者	小池 博之 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32)優先日	平9(1997)2月5日	(72)発明者	柳沢 宏明 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33)優先権主張国	日本(J P)	(74)代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名)
(31)優先権主張番号	特願平9-57244		
(32)優先日	平9(1997)3月12日		
(33)優先権主張国	日本(J P)		

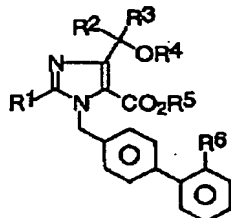
(54)【発明の名称】 糖尿病合併症予防薬又は治療薬

(57)【要約】

【課題】本発明は、N I D D Mモデルラットの腎症、高脂血症及び高血圧症のいずれに対しても、優れた抑制効果を有する糖尿病合併症の予防薬又は治療薬を提供する。

【解決手段】一般式

【化1】



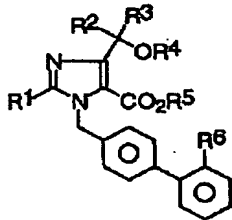
(I)

【式中、 $R^1$  :  $C_1 - C_4$  アルキル基 ;  $R^2$  ,  $R^3$  :  $H$  ,  $C_1 - C_4$  アルキル基 ;  $R^4$  :  $H$  ,  $C_1 - C_4$  アルキル基 ;  $R^5$  :  $H$  ;  $R^6$  :  $COOH$ 、テトラゾール-5-イル基】を有するイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステル。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式

## 【化1】



(I)

(式中、 $R^1$  は、 $C_1$  -  $C_4$ 、アルキル基を示し、 $R^2$  及び  $R^3$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1$  -  $C_4$ 、アルキル基を示し、 $R^4$  は、水素原子又は  $C_1$  -  $C_4$ 、アルキル基を示し、 $R^5$  は、水素原子を示し、 $R^6$  は、カルボキシ基又はテトラゾール-5-イル基を示す。)を有するイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項2】有効成分が、

$R^1$  がエチル基、プロピル基又はブチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項3】有効成分が、

$R^1$  がプロピル基又はブチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項4】有効成分が、

$R^1$  がプロピル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項5】有効成分が、

$R^2$  及び  $R^3$  が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至4の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項6】有効成分が、

$R^2$  及び  $R^3$  が、同一で、メチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至4の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項7】有効成分が、

$R^4$  が水素原子又はメチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至6の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項8】有効成分が、

$R^4$  が水素原子であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至6の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項9】有効成分が、

$R^5$  が水素原子又は式  $R^{5a}$  を有する基 (式中、 $R^{5a}$  は、メチル基、エチル基、アセトキシメチル基、1-(アセトキシ)エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-(ピバロイルオキシ)エチル基、メトキシカルボニルオキシメチル基、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、1-(プロポキシカルボニルオキシ)エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イル)メチル基又はフタリジル基である。)であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至8の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項10】有効成分が、

$R^5$  が水素原子又は式  $R^{5a}$  を有する基 (式中、 $R^{5a}$  は、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イル)メチル基又はフタリジル基である。)であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至8の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項11】有効成分が、

$R^5$  が式  $R^{5a}$  を有する基 (式中、 $R^{5a}$  は、ピバロイルオキシメチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4-イル)メチル基である。)であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至8の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項12】有効成分が、

$R^6$  がテトラゾール-5-イル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルである請求項1乃至11の糖尿病合併症予防薬又は治療薬。

## 【請求項13】有効成分が、

ピバロイルオキシメチル 4-ヒドロキシメチル-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、  
(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソレン-4

－イル) メチル 4－ヒドロキシメチル－2－プロピル  
－1－[4－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニ  
ル] フェニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレ  
ート、

ピパロイルオキシメチル 4－(1－ヒドロキシエチ  
ル)－2－プロピル－1－[4－[2－(テトラゾール  
－5－イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール  
－5－カルボキシレート、

(5－メチル－2－オキソ－1, 3－ジオキソレン－4  
－イル) メチル 4－(1－ヒドロキシエチル)－2－  
プロピル－1－[4－[2－(テトラゾール－5－イル)  
フェニル] フェニル] メチルイミダゾール－5－カル  
ボキシレート、

ピパロイルオキシメチル 4－(1－ヒドロキシ－1－  
メチルエチル)－2－プロピル－1－[4－[2－(テ  
トラゾール－5－イル) フェニル] フェニル] メチルイ  
ミダゾール－5－カルボキシレート、

エトキシカルボニルオキシメチル 4－(1－ヒドロキ  
シ－1－メチルエチル)－2－プロピル－1－[4－  
[2－(テトラゾール－5－イル) フェニル] フェニ  
ル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、

1－(エトキシカルボニルオキシ) エチル 4－(1－  
ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－プロピル－1－  
[4－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニル] フェ  
ニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、

イソプロポキシカルボニルオキシメチル 4－(1－ヒ  
ドロキシ－1－メチルエチル)－2－プロピル－1－  
[4－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニル] フェ  
ニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、

1－(イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル 4－  
(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－プロピル  
－1－[4－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニ  
ル] フェニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレ  
ート、

(5－メチル－2－オキソ－1, 3－ジオキソレン－4  
－イル) メチル 4－(1－ヒドロキシ－1－メチルエ  
チル)－2－プロピル－1－[4－[2－(テトラゾール  
－5－イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール  
－5－カルボキシレート、

ピパロイルオキシメチル 2－ブチル－4－(1－ヒド  
ロキシ－1－メチルエチル)－1－[4－[2－(テト  
ラゾール－5－イル) フェニル] フェニル] メチルイミ  
ダゾール－5－カルボキシレート、

エトキシカルボニルオキシメチル 2－ブチル－4－  
(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－1－[4－  
[2－(テトラゾール－5－イル) フェニル] フェニ  
ル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、

1－(エトキシカルボニルオキシ) エチル 2－ブチル  
－4－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－1－  
[4－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニル] フェ  
ニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、

10

20

30

40

50

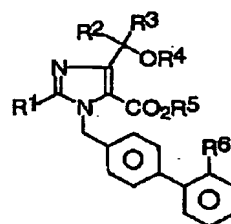
エニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、  
イソプロポキシカルボニルオキシメチル 2－ブチル－  
4－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－1－[4  
－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニル] フェニ  
ル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレート、  
1－(イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル 2－  
ブチル－4－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－  
1－[4－[2－(テトラゾール－5－イル) フェニ  
ル] フェニル] メチルイミダゾール－5－カルボキシレ  
ート及び

(5－メチル－2－オキソ－1, 3－ジオキソレン－4  
－イル) メチル 2－ブチル－4－(1－ヒドロキシ  
－1－メチルエチル)－1－[4－[2－(テトラゾール  
－5－イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール  
－5－カルボキシレートからなる群から選択されるイミ  
ダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しく  
はその薬理上許容されるエステルである請求項1の糖尿  
病合併症予防薬又は治療薬。

【請求項14】糖尿病合併症が腎症、高脂血症又は高血  
圧症である請求項1乃至13の予防薬又は治療薬。

【請求項15】一般式

【化2】



(I)

(式中、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub> アルキル基を示し、  
R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1</sub>  
－C<sub>4</sub> アルキル基を示し、  
R<sup>4</sup> は、水素原子又はC<sub>1</sub>－C<sub>4</sub> アルキル基を示し、  
R<sup>5</sup> は、水素原子を示し、  
R<sup>6</sup> は、カルボキシ基又はテトラゾール－5－イル基を  
示す。)を有するイミダゾールカルボン酸類、その薬理  
上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルを有  
効成分として含有する腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項16】有効成分が、

R<sup>1</sup> がエチル基、プロピル基又はブチル基であるイミダ  
ゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその  
薬理上許容されるエステルである請求項15の腎疾患予  
防薬または治療薬。

【請求項17】有効成分が、

R<sup>1</sup> がプロピル基又はブチル基であるイミダゾールカル  
ボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容  
されるエステルである請求項15の腎疾患予防薬または  
治療薬。

【請求項18】有効成分が、

R<sup>1</sup> がプロピル基であるイミダゾールカルボン酸類、そ

の薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項19】有効成分が、  
 $R^2$  及び  $R^3$  が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至18の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項20】有効成分が、  
 $R^2$  及び  $R^3$  が、同一で、メチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至18の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項21】有効成分が、  
 $R^4$  が水素原子又はメチル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至20の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項22】有効成分が、  
 $R^4$  が水素原子であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至20の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項23】有効成分が、  
 $R^5$  が水素原子又は式  $R^5a$  を有する基（式中、 $R^5a$  は、メチル基、エチル基、アセトキシメチル基、1-（アセトキシ）エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-（ピバロイルオキシ）エチル基、メトキシカルボニルオキシメチル基、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル基、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル基又はフタリジル基である。）であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至22の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項24】有効成分が、  
 $R^5$  が水素原子又は式  $R^5a$  を有する基（式中、 $R^5a$  は、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル基、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル基又はフタリジル基である。）であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至22の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項25】有効成分が、

$R^5$  が式  $R^5a$  を有する基（式中、 $R^5a$  は、ピバロイルオキシメチル基又は（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル基である。）であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至22の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項26】有効成分が、  
 $R^6$  がテトラゾール-5-イル基であるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15乃至25の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項27】有効成分が、  
 ピバロイルオキシメチル 4-ヒドロキシメチル-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル 4-ヒドロキシメチル-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

ピバロイルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチル 4-(1-ヒドロキシエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

ピバロイルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

エトキシカルボニルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

イソプロポキシカルボニルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

ート、

(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

ピバロイルオキシメチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

エトキシカルボニルオキシメチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

イソプロポキシカルボニルオキシメチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート及び

(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレートからなる群から選択されるイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルである請求項15の腎疾患予防薬または治療薬。

【請求項28】腎疾患が糸球体腎炎である請求項15乃至27の予防薬または治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、イミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する糖尿病合併症予防薬又は治療薬、或はイミダゾールカルボン酸類、その薬理上許容される塩若しくはその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する腎疾患予防薬又は治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】食生活の欧米化や人口の高齢化に伴い、高血圧症や心臓病等の循環器系疾患、糖尿病や高脂血症の代謝性疾患の患者数は増加の一途を辿っている。特

に、肥満、糖尿病〔特に、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)〕、高血圧症及び高脂血症を同時に合併するシンドロームX(Syndrome X)〔ダイアビース、第37巻、第1595頁乃至第1607頁(1988年)：Diabetes, 37, 1595-1607(1988)〕と呼ばれる患者の増加が問題となっている。このような患者では、冠動脈疾患を発症する危険性が非常に高く、有用な予防又は治療の手段が模索されてきた。シンドロームXでは、その病態に、インスリン作用不全、即ち、インスリン抵抗性〔ダイアベトロジー、第21巻、第165頁乃至第171頁(1981年)：Diabetologia, 21, 165-171(1981)〕が大きくかわっており、近年開発されつつあるログリタゾン、ピオグリタゾンのようなインスリン抵抗性改善薬の有用性が期待されている。しかし、患者の多様性を考えると、インスリン抵抗性改善薬単独でシンドロームXやその他糖尿病合併症のすべてを治療できるとは考えにくく、糖尿病合併症を有効に治療するための別の手段も必要とされる。又、糖尿病患者が腎症を併発すると、腎障害が原因で高血圧症や高脂血症が悪化し、患者の予後は更に悪化する。従って、糖尿病合併症の中でも、特に腎症の予防や治療が重要である。近年、降圧剤として用いられてきたアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤の糖尿病性腎症への有効性〔ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第313巻、第1617頁乃至第1620頁(1985年)：New. Eng. J. Med., 313, 1617-1620(1985)〕が明らかとなっているが、本剤は、又、インスリン抵抗性をも改善させるとされており、その機序にはキニン系の増強が考えられている〔ハイパーテンション、第23巻、第450頁乃至第455頁(1992年)：Hypertension, 23, 450-455(1992)〕。また、同じレニン・アンジオテンシ系抑制剤であるアンジオテンシ II 受容体拮抗薬についても腎保護効果が期待でき、実際、ストレプトゾトシンで誘発したインスリン依存性糖尿病(IIDDM)ラットにおいて、ロサルタンが腎症を抑制することが報告されている〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサエティー・オブ・ネフロロジー、第4巻、第40頁乃至第49頁(1993年)：J. Am. Soc. Nephrol., 4, 40-49(1993)〕。キニン系増強作用がないアンジオテンシ II 受容体拮抗薬は、空咳等の副作用が少ない一方、インスリン抵抗性を改善させるか否かは議論が分かれている。又、NIDDMでは、血中及び腎組織中のレニン活性は低く〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサエティー・オブ・ネフロロジー、第4巻、第1354頁乃至第1361頁(1993年)：J. Am. Soc. Nephrol., 4, 1354-1361(1993)〕、NIDDM合併症に対するアンジオテンシ II 受容体拮抗薬の有効性は必ずしも明らかでない。実際、自然発症NIDDMモデル動物の肥満 Zucker (Obese Zucker) ラットにおいて、アンジオテンシン II 拮抗薬であるロサルタンは降圧作用を示すのに、尿蛋白の減少や血中脂質(コレステロール、トリグリセライド等)の低下はいずれも

観察されないとの報告もされている [ジャーナル・オブ・アメリカン・ソサエティー・オブ・ネフロロジー、第6巻、第1295頁乃至第1299頁 (1995年) : J. Am. Soc. Nephrol., 6, 1295-1299 (1995)]。

【0003】一方、腎疾患、例えば、アイ・ジー・エイ (IgA) 腎症 [バージャー (Berger) 病]、膜性腎症、増殖性糸球体腎炎、硬化性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群等の病型に分類される糸球体腎炎は、そのいずれの病型についても、発症機序、進展機序が今日まで明らかにされていない。糸球体腎炎の中で最も患者が多いとされる IgA 腎症を例にとると、IgA 主体の免疫複合体が腎糸球体に沈着することにより発症し、様々な過程を経て最終的に糸球体硬化に至り進行すると考えられている [アメリカン・ジャーナル・オブ・キドニー・ディーズ、第12巻、第388頁乃至第392頁 (1988年) : Am. J. Kid. Dis., 12, 388-392 (1988)、クリニカル・ネフロロジー、第38巻、第245頁乃至第253頁 (1992年) : Clin. Nephrol., 38, 245-253 (1992)]。しかし、本疾患で IgA 抗体産生を刺激する抗原についてはいまだ不明であり、又、免疫複合体沈着後の腎炎進行メカニズムについては、補体活性化、白血球の浸潤、各種サイトカインの増殖因子の産生亢進、活性酸素の産生、血液凝固異常等の関与が示唆されているが、詳細は明らかでない [総合臨牀、第45巻、第228頁乃至第233頁 (1996年)]。糸球体腎炎等の治療剤としては、現在、副腎皮質ステロイドを中心に、免疫抑制剤、抗血小板薬、抗凝固薬等が用いられている。しかし、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤は、副作用のため、長期投与に問題があり、また、いずれの薬剤も、その効果については議論が分かれ、有効率は高くない。実際、日本国内において、人工透析を受ける腎臓病患者は増加の一途をたどっているが、その原因の約40%は糸球体腎炎である。近年、降圧剤のうち、特にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬に腎保護作用が有ることが示唆されている [アメリカン・ジャーナル・オブ・ハイパーテンション、第10巻 (第2部)、第53S頁乃至第58S頁 (1995年) : Am. J. Hypertens., 10 (Pt. 2), 53S-58S (1995)]。しかし、現時点で有用性が確立しているのは、糖尿病性腎炎に対する ACE 阻害薬の使用のみである [ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン、第329巻、第1456頁乃至第1462頁 (1993年) : New. Eng. J. Med., 329, 1456-1462 (1993)]。ACE 阻害薬の腎保護メカニズムには、腎糸球体内圧の低下 [ハイパーフィルトレーション (hyperfiltration) の是正] や間質細胞の増殖・線維化の抑制等が関与すると考えられている [ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン、第307巻、第652頁乃至第659頁 (1982年) : New. Eng. J. Med., 307, 652-659 (1982)、アチーブズ・オブ・インターナショナル・メディスン、第153巻、第1749頁乃至第1759頁 (1993年) : Arch. Intern. Med.,

153, 1749-1759 (1993)]。糸球体腎炎のうち IgA 腎症の患者に対して、ACE 阻害薬の有用性を示す報告がなされている [コントリビューション・トゥ・ネフロロジー、第90巻、第161頁乃至第165頁 (1991年) : Contrib. Nephrol., 90, 161-165 (1991)]。しかし、高血圧を伴わないような患者にどれだけ有効であるかは今後の課題である。また、これまで開発された ACE 阻害薬は一部のものを除いて、その排泄経路が腎臓であり、その面で腎疾患を有する患者への投与は慎重を余儀なくされる。また、最近開発が進んでいるアンジオテンシン II 拮抗薬も腎保護効果が期待できると考えられるが、腎疾患、特に、糸球体腎炎への有効性は明らかでない。例えば、膜性腎症のモデル [ヘイマン (Heymann) 腎炎] において、ACE 阻害薬であるエナラプリルは明らかな蛋白尿抑制作用を示すが、アンジオテンシン II 拮抗薬であるロサルタンは蛋白尿抑制作用を示さないことが報告されている [アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー、第263巻、第F311頁乃至第F318頁 (1992年) : Am. J. Physiol., 263, F311-F318 (1992)]。

#### 【0004】

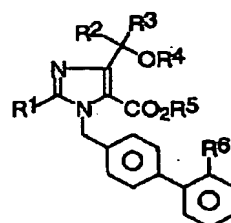
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、糖尿病合併症、特に、NIDDMに合併する腎症、高脂血症及び高血圧症の予防と治療の重要性に鑑みて種々研究を重ねた結果、特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が、NIDDMモデルラットの腎症、高脂血症及び高血圧症のいずれに対しても、優れた抑制効果を有し、副作用も少なく、糖尿病合併症、特に、腎症、高脂血症及び/又は高血圧症の予防薬又は治療薬となることを見い出すに至った。また、本発明者等は、腎疾患、特に、糸球体腎炎の予防と治療の重要性に鑑みて種々研究を重ねた結果、特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が、ラットに人為的に作成した糸球体腎炎に対して、優れた抑制効果を有し、副作用も少なく、腎疾患、特に、糸球体腎炎の予防薬又は治療薬となることを見い出すに至った。本発明は、特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を有効成分として含有する糖尿病合併症の予防薬又は治療薬、或は特定のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を有効成分として含有する腎疾患の予防薬又は治療薬を提供する。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の有効成分であるイミダゾールカルボン酸類は、一般式

#### 【0006】

#### 【化3】



(I)



【0007】を有する。

【0008】上記式中、 $R^1$  は、 $C_1-C_4$  アルキル基を示し、 $R^2$  及び  $R^3$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1-C_4$  アルキル基を示し、 $R^4$  は、水素原子又は  $C_1-C_4$  アルキル基を示し、 $R^5$  は、水素原子を示し、 $R^6$  は、カルボキシ基又はテトラゾール-5-イル基を示す。

【0009】 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の  $C_1-C_4$  アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル基であり得、 $R^1$  の  $C_1-C_4$  アルキル基は、好適には、エチル、プロピル又はブチル基であり、更に好適には、プロピル又はブチル基であり、特に好適には、プロピル基であり、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の  $C_1-C_4$  アルキル基は、好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

【0010】化合物 (I) の薬理上許容されるエステルのエステル残基 ( $R^5a$ ) は、例えば、上述の  $C_1-C_4$  アルキル基、 $C_2-C_6$  アルカノイルオキシメチル若しくは  $1-(C_2-C_6$  アルカノイルオキシ) エチル基 (該  $C_2-C_6$  アルカノイル部分は、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイルであり得、好適には、アセチル又はピバロイルであり、特に好適には、ピバロイルである。)、 $C_1-C_4$  アルコキシカルボニルオキシメチル若しくは  $1-(C_1-C_4$  アルコキシカルボニルオキシ) エチル基 (該  $C_1-C_4$  アルコキシ部分は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシであり得、好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシであり、特に好適には、エトキシ又はイソプロポキシである。)、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基又はフタリジル基であり得、好適には、メチル基、エチル基、アセトキシメチル基、 $1-($ アセトキシ) エチル基、ピバロイルオキシメチル基、 $1-($ ピバロイルオキシ) エチル基、メトキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ メトキシカルボニルオキシ) エチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ エトキシカルボニルオキシ) エチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ プロポキシカルボニルオキシ) エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基又はフタリジル基であり、特に好適には、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ エトキシカルボニルオキシ) エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基又はフタリ

ジル基であり、最も好適には、ピバロイルオキシメチル基又は (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基である。また、イミダゾール環の5位のカルボキシ基のエステルが好適である。

【0011】本発明の化合物 (I) は、所望により、常法に従って酸または塩基で処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容し得る塩に変えることができる。このような酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸等による付加塩があげられ、塩基による塩としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩があげられる。更に、化合物 (I) の分子内に不斉炭素が存在する場合は、ラセミ体および光学活性体を包含し、また、化合物 (I) 又はその塩の水和物も包含する。

【0012】又、化合物 (I) は、好適には、(1)  $R^1$  がエチル基、プロピル基又はブチル基である化合物、(2)  $R^1$  がプロピル基又はブチル基である化合物、(3)  $R^1$  がプロピル基である化合物、(4)  $R^2$  及び  $R^3$  が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である化合物、(5)  $R^2$  及び  $R^3$  が、同一で、メチル基である化合物、(6)  $R^4$  が水素原子又はメチル基である化合物、(7)  $R^4$  が水素原子である化合物、(8)  $R^5$  が水素原子又は式  $R^5a$  を有する基 (式中、 $R^5a$  は、メチル基、エチル基、アセトキシメチル基、 $1-($ アセトキシ) エチル基、ピバロイルオキシメチル基、 $1-($ ピバロイルオキシ) エチル基、メトキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ メトキシカルボニルオキシ) エチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ エトキシカルボニルオキシ) エチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ プロポキシカルボニルオキシ) エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基又はフタリジル基である。) である化合物、(9)  $R^5$  が水素原子又は式  $R^5a$  を有する基 (式中、 $R^5a$  は、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ エトキシカルボニルオキシ) エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、 $1-($ イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基又はフタリジル基である。) である化合物、(10)  $R^5$  が式  $R^5a$  を有する基 (式中、 $R^5a$  は、ピバロイルオキシメチル基又は (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル基である。) である化合物、(11)  $R^6$  がテトラゾール-5-イル基である化合物をあげることができ

る。尚、同一の基を示すグループ間では、グループ番号が大きくなるに従って、好適の程度が増すことを示す（例えば、 $R^1$  グループ間では、(1)が更に好適であり、(2)が更により好適であり、(3)が特に好適であることを示す。）。

【0013】また、(1) - (3) からなる群から  $R^1$  を選択し、(4) - (5) からなる群から  $R^2$  及び  $R^3$  を選択し、(6) - (7) からなる群から  $R^4$  を選択し、(8) - (10) からなる群から  $R^5$  を選択し、これらを組み合わせて、又はこれらと(11)の  $R^6$  を組み合わせて得られる化合物も好適であり、例えば、以下のものがあげられる。

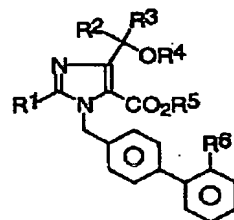
【0014】(12)  $R^1$  がエチル基、プロピル基又はブチル基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基であり、 $R^4$  が水素原子又はメチル基であり、 $R^5$  が水素原子又は式  $R^5a$  を有する基（式中、 $R^5a$  は、メチル基、エチル基、アセトキシメチル基、1 - (アセトキシ) エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - (ピバロイルオキシ) エチル基、メトキシカルボニルオキシメチル基、1 - (メトキシカルボニルオキシ) エチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1 - (エトキシカルボニルオキシ) エチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、1 - (プロポキシカルボニルオキシ) エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1 - (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基又はフタリジル基である。) である化合物、(13)  $R^1$  がプロピル基又はブチル基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  が、同一で、メチル基であ\*

\*り、 $R^4$  が水素原子であり、 $R^5$  が水素原子又は式  $R^5a$  を有する基（式中、 $R^5a$  は、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1 - (エトキシカルボニルオキシ) エチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1 - (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基又はフタリジル基である。) であり、 $R^6$  がテトラゾール - 5 - イル基である化合物、(14)  $R^1$  がプロピル基であり、 $R^2$  及び  $R^3$  が、同一で、メチル基であり、 $R^4$  が水素原子であり、 $R^5$  が式  $R^5a$  を有する基（式中、 $R^5a$  は、ピバロイルオキシメチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基である。) であり、 $R^6$  がテトラゾール - 5 - イル基である化合物。

【0015】一般式(I)における好適な化合物として、次の表1に示す化合物を具体的に例示することができる。

【0016】

【化4】



(I)

【0017】

【表1】

化合物 番号(No.)	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$
1	Et	Me	Me	H	H	CO <sub>2</sub> H
2	Et	Me	Me	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
3	Et	Me	Me	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
4	Et	Me	Me	H	H	Tz
5	Et	Me	Me	H	Pom	Tz
6	Et	Me	Me	H	Mod	Tz
7	Pr	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> H
8	Pr	H	H	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
9	Pr	H	H	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
10	Pr	H	H	H	H	Tz
11	Pr	H	H	H	Pom	Tz
12	Pr	H	H	H	Mod	Tz
13	Pr	H	Me	H	H	CO <sub>2</sub> H
14	Pr	H	Me	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
15	Pr	H	Me	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
16	Pr	H	Me	H	H	Tz
17	Pr	H	Me	H	Pom	Tz

(9)

特開平 1 0 - 3 1 0 5 2 4

15

16

18	Pr	H	Me	H	Mod	Tz
19	Pr	Me	Me	H	H	CO <sub>2</sub> H
20	Pr	Me	Me	H	Me	CO <sub>2</sub> H
21	Pr	Me	Me	H	Et	CO <sub>2</sub> H
22	Pr	Me	Me	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
23	Pr	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H
24	Pr	Me	Me	H	CH (Me) OCO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H
25	Pr	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	CO <sub>2</sub> H
26	Pr	Me	Me	H	CH (Me) OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	CO <sub>2</sub> H
27	Pr	Me	Me	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
28	Pr	Me	Me	H	Phth	CO <sub>2</sub> H
29	Pr	Me	Me	H	H	Tz
30	Pr	Me	Me	H	Me	Tz
31	Pr	Me	Me	H	Et	Tz
32	Pr	Me	Me	H	Pom	Tz
33	Pr	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Et	Tz
34	Pr	Me	Me	H	CH (Me) OCO <sub>2</sub> Et	Tz
35	Pr	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	Tz
36	Pr	Me	Me	H	CH (Me) OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	Tz
37	Pr	Me	Me	H	Mod	Tz
38	Pr	Me	Me	H	Phth	Tz
39	Pr	Me	Me	Me	H	CO <sub>2</sub> H
40	Pr	Me	Me	Me	Pom	CO <sub>2</sub> H
41	Pr	Me	Me	Me	Mod	CO <sub>2</sub> H
42	Pr	Me	Me	Me	H	Tz
43	Pr	Me	Me	Me	Pom	Tz
44	Pr	Me	Me	Me	Mod	Tz
45	Bu	H	H	H	H	CO <sub>2</sub> H
46	Bu	H	H	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
47	Bu	H	H	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
48	Bu	H	H	H	H	Tz
49	Bu	H	H	H	Pom	Tz
50	Bu	H	H	H	Mod	Tz
51	Bu	H	Me	H	H	CO <sub>2</sub> H
52	Bu	H	Me	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
53	Bu	H	Me	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
54	Bu	H	Me	H	H	Tz
55	Bu	H	Me	H	Pom	Tz
56	Bu	H	Me	H	Mod	Tz
57	Bu	Me	Me	H	H	CO <sub>2</sub> H
58	Bu	Me	Me	H	Pom	CO <sub>2</sub> H
59	Bu	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H
60	Bu	Me	Me	H	CH (Me) OCO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H
61	Bu	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	CO <sub>2</sub> H
62	Bu	Me	Me	H	CH (Me) OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	CO <sub>2</sub> H
63	Bu	Me	Me	H	Mod	CO <sub>2</sub> H
64	Bu	Me	Me	H	Phth	CO <sub>2</sub> H
65	Bu	Me	Me	H	H	Tz
66	Bu	Me	Me	H	Me	Tz
67	Bu	Me	Me	H	Et	Tz

17				18		
68	Bu	Me	Me	H	Pom	Tz
69	Bu	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Et	Tz
70	Bu	Me	Me	H	CH(Me)OCO <sub>2</sub> Et	Tz
71	Bu	Me	Me	H	CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	Tz
72	Bu	Me	Me	H	CH(Me)OCO <sub>2</sub> Pr <sup>i</sup>	Tz
73	Bu	Me	Me	H	Mod	Tz
74	Bu	Me	Me	H	Phth	Tz
75	Bu	Me	Me	Me	H	CO <sub>2</sub> H
76	Bu	Me	Me	Me	Pom	CO <sub>2</sub> H
77	Bu	Me	Me	Me	Mod	CO <sub>2</sub> H
78	Bu	Me	Me	Me	H	Tz
79	Bu	Me	Me	Me	Pom	Tz
80	Bu	Me	Me	Me	Mod	Tz

上記表において、略号は以下の基を示す。

【0018】

Bu : ブチル基

Et : エチル基

Me : メチル基

Mod : (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル) メチル基

Phth : フタリジル基

Pom : ピパロイルオキシメチル基

Pr : プロピル基

Pr<sup>i</sup> : イソプロピル基

Tz : テトラゾール-5-イル基。

【0019】また、上記表において、好適には、例示化

合物番号No. 2、3、4、5、6、7、8、9、1

0、11、12、13、14、15、16、17、1

8、19、22、23、24、25、26、27、2

8、29、32、33、34、35、36、37、3

8、43、44、45、46、47、48、49、5

0、51、52、53、54、55、56、57、5

8、59、60、61、62、63、64、65、6

6、67、68、69、70、71、72、73、7

4、76、77、79及び80の化合物であり、さらに

好適には、例示化合物番号No. 5、6、8、9、1

0、11、12、14、15、16、17、18、1

9、22、23、24、25、26、27、28、2

9、32、33、34、35、36、37、38、4

6、47、48、49、50、52、53、54、5

5、56、57、58、59、60、61、62、6

3、64、65、66、67、68、69、70、7

1、72、73及び74の化合物であり、さらに好

適には、例示化合物番号No. 5、6、8、9、10、

11、12、14、15、17、18、22、23、2

4、25、26、27、29、32、33、34、3

5、36、37、38、49、50、55、56、5

8、63、65、68、69、70、71、72、73

及び74の化合物であり、特に好適には、

例示化合物番号No. 11 : ピパロイルオキシメチル

4-ヒドロキシメチル-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 12 : (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル 4-ヒドロキシメチル-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 17 : ピパロイルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 18 : (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 32 : ピパロイルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 33 : エトキシカルボニルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 34 : 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルイミダゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 35 : イソプロポキシカルボニルオキシメチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[4-[2-(テトラゾール

ー5-イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール  
ー5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 36: 1-(イソプロポキシカル  
ボニルオキシ) エチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチ  
ルエチル) -2-プロピル-1-[4-[2-(テトラ  
ゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチルイミダ  
ゾール-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 37: (5-メチル-2-オクソ  
ー1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル 4-(1  
-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -2-プロピル-1  
-[4-[2-(テトラゾール-5-イル) フェニル]  
フェニル] メチルイミダゾール-5-カルボキシレ  
ート、

例示化合物番号No. 68: ピバロイルオキシメチル  
2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチ  
ル) -1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル) フ  
ェニル] フェニル] メチルイミダゾール-5-カルボキ  
シレート、

例示化合物番号No. 69: エトキシカルボニルオキシ  
メチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチ  
ルエチル) -1-[4-[2-(テトラゾール-5-イ  
ル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール-5-カ  
ルボキシレート、

例示化合物番号No. 70: 1-(エトキシカルボニル  
オキシ) エチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ  
-1-メチルエチル) -1-[4-[2-(テトラゾール  
-5-イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール  
-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 71: イソプロポキシカルボニル  
オキシメチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキシ-1  
-メチルエチル) -1-[4-[2-(テトラゾール  
-5-イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾール  
-5-カルボキシレート、

例示化合物番号No. 72: 1-(イソプロポキシカル  
ボニルオキシ) エチル 2-ブチル-4-(1-ヒドロキ  
シ-1-メチルエチル) -1-[4-[2-(テトラゾ  
ール-5-イル) フェニル] フェニル] メチルイミダゾ  
ール-5-カルボキシレート及び

例示化合物番号No. 73: (5-メチル-2-オクソ  
ー1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル 2-ブチ  
ル-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -1-  
[4-[2-(テトラゾール-5-イル) フェニル] フ  
ェニル] メチルイミダゾール-5-カルボキシレートの  
化合物であり、最も好適には、

例示化合物番号No. 32: ピバロイルオキシメチル  
4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -2-プロ  
ピル-1-[4-[2-(テトラゾール-5-イル) フ  
ェニル] フェニル] メチルイミダゾール-5-カルボキ  
シレート及び

例示化合物番号No. 37: (5-メチル-2-オクソ

ー1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル 4-(1  
-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -2-プロピル-1  
-[4-[2-(テトラゾール-5-イル) フェニル]  
フェニル] メチルイミダゾール-5-カルボキシレートの  
化合物である。

#### 【0020】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分である化合物

(I)、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容さ  
れるエステルは、公知であるか(例えば、特開平5-7832  
8号公報等)又は公知の方法(例えば、特開平5-78328  
号公報等)に従って容易に製造される。

【0021】本発明の有効成分である化合物(I)、そ  
の薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエス  
テルは、優れたNIDDM合併症抑制作用を有し、毒性も  
弱いため、糖尿病合併症、特に、NIDDMに合併する  
腎症、高脂血症、高血圧症等の予防薬又は治療薬として  
有用である。

【0022】また、本発明の有効成分である化合物

(I)、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容さ  
れるエステルは、優れた腎炎抑制作用等を有し、毒性も  
弱いため、腎疾患、特に、アイ・ジー・エイ(IgA)腎症  
[バージャー(Berger)病]、膜性腎症、増殖性糸球体腎  
炎、硬化性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、微小変化型  
ネフローゼ症候群等病型等の糸球体腎炎の予防薬又は治  
療薬として有用である。

【0023】本発明有効成分である化合物(I)、その  
薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステル  
を上記疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合には、  
それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦  
形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、  
散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤等  
による非経口的(特に、経口的)に投与することができ  
る。これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、ブ  
ドウ糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体; ト  
ウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ -デンプン、  
デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデ  
ンプン誘導体; 結晶セルロース、低置換度ヒドロキシ  
プロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチ  
ルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチル  
セルロースナトリウムのようなセルロース誘導体; ア  
ラビアガム; デキストラン; プルラン; 軽質無水珪酸、  
合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシ  
ウムのような珪酸塩誘導体; リン酸カルシウムのような  
リン酸塩誘導体; 炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導  
体; 硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等)、結合剤  
(例えば、前記の賦形剤; ゼラチン; ポリビニルピロ  
リドン; マグロゴール等)、崩壊剤(例えば、前記の賦  
形剤; クロスカルメロースナトリウム、カルボキシ  
メチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリ  
ドンのような化学修飾さ

10

20

30

40

50

れた、デンプン、セルロース誘導体等)、滑沢剤(例えば、タルク;ステアリン酸;ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイロウのようなラックス類;硼酸;グリコール;フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類;安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩;硫酸ナトリウムのような硫酸類塩;ロイシン;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等)、安定剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサル;無水酢酸;ソルビン酸等)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等)、希釈剤、注射剤用溶剤(例えば、水、エタノール、グリセリン等)等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当り下限1mg(好適には、10mg)、上限1000mg(好適には、500mg)を、静脈内投与の場合には、1回当り下限0.5mg(好適には、5mg)、上限500mg(好適には、250mg)を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

【0024】

【実施例】以下に実施例及び製剤例を示し、本発明をさ\*

\*らに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

【0025】実施例1

糖尿病ラットにおける降圧作用、脂質低下作用及び蛋白尿抑制作用

自然発症NIDDMモデルであるズッカー・ダイアベティック・ファッティ(Zucker Diabetic Fatty:ZDF)ラットにその12週齢から31週齢までの19週間、試験化合物を混餌投与した(なお、飼料中の試験化合物の濃度は0.001%又は0.01%である。)。対照群には、薬物を含まない飼料を与えた。又、正常動物群として、同週齢のリーン(Lean)ラットを用い、このラットにも、薬物を含まない飼料を与えた。30週齢乃至31週齢の時点で、以下の測定を行った。即ち、収縮期血圧は、無麻酔下にテイル・カフ(Tail-Cuff)法で測定した。又、代謝ケージを用いて、24時間採尿し、尿中の蛋白濃度をピロガロールレッド・モリブデン錯体法により測定した。更に、血糖値はグルコースオキシダーゼ法で測定し、血漿中の脂質(総コレステロール、トリグリセライド及び非エステル型遊離脂肪酸)は自動分析計(Hitachi 7250型、(株)日立製作所製)により測定した。統計的有意性は、ダネット(Dunnett)の多重比較試験により検定し、危険率(P)<0.05を有意とみなした。収縮期血圧及び尿中の蛋白濃度の測定結果を表2に示し、血糖値及び血漿中の脂質(総コレステロール、トリグリセライド及び非エステル型遊離脂肪酸)の測定結果を表3に示す。

【0026】

【表2】

実験 番号	試験化合物	投与量 (%)	動物 数	体重 (g)	収縮期血圧 (mmHg)	尿中蛋白排泄量 (mg/day/100g体重)
1	例示化合物番号 37の化合物	0.001 <sup>*)</sup>	9	471±15	142±4	65.0±6.2 <sup>**)</sup>
2	例示化合物番号 37の化合物	0.01 <sup>*)</sup>	10	468±16	121±3 <sup>**)</sup>	22.9±4.2 <sup>**)</sup>
	対照群	0	10	482±19	150±4	92.1±7.2
	正常群	0	10	446±15	123±3 <sup>**)</sup>	3.2±0.5 <sup>**)</sup>

\*) 飼料中の試験化合物の濃度。

\*\*) 対照群に比べて有意差がある(P<0.05)。

※ ※【表3】

実験 番号	血糖値 (mg/dl)	総コレステロール (mg/dl)	トリグリセライド (mg/dl)	遊離脂肪酸 (mEq/l)
1	521±22	212±15 <sup>**)</sup>	460±81 <sup>**)</sup>	1.37±0.12 <sup>**)</sup>
2	526±23	135±9 <sup>**)</sup>	240±27 <sup>**)</sup>	1.16±0.07 <sup>**)</sup>

【0027】

【0028】

対照群	501±27	277±14	907±118	1.84±0.12
正常群	161±3 <sup>**)</sup>	94±3 <sup>**)</sup>	79±7 <sup>**)</sup>	1.00±0.08 <sup>**)</sup>

\*\*) 対照群に比べて有意差がある (P < 0.05)。

【0029】上記結果から、分かるように、本願発明の有効成分である化合物は、体重及び血糖値には影響を与えないが、NIDDMモデルラットが有する高血圧、尿中蛋白排泄量の増加及び血漿中の脂質の増加を顕著に抑制している。

#### 【0030】実施例2

ラットの腎炎抑制効果

やまもととウィルソン (T. Yamamoto & C. B. Wilson) の方法 [キドウニー・インターナショナル、第32巻、第514頁乃至第525頁 (1987年) : Kid. Int., 32, 514-525 (1987)] に従って、7週齢のウィスター京都ラットに抗ラットThy-1.1モノクローナル抗体を1回尾静注することにより、糸球体腎炎モデルを作成した。また、試験化合物は、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 (CMC溶液) に懸濁させ、腎炎惹起後\*20

10 \* から、10mg/kg/日を実験終了まで、経口投与した。腎炎惹起7日目に、ピロガロールレッド・モリブデン錯体法及びエリサ法 (ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) を用いて、尿中の蛋白及びアルブミンを測定すると共に、糸球体硬化度を測定した。糸球体硬化度の測定は、腎皮質パラフィン切片をバム (PAM: Periodic Acid-Methenamine silver) 染色した後、動物当たり50個の糸球体を顕微鏡で観察し、レイジラ (L. Raiji et. al.) の方法 [キドウニー・インターナショナル、第26巻、第137頁乃至第143頁 (1984年) : Kid. Int., 26, 137-143 (1984)] を用いて指数化した。尿中蛋白排泄量及び尿中アルブミン排泄量の結果を表4に示し、糸球体硬化指数の結果を表5に示す。

#### 【0031】

【表4】

実験 番号	試験化合物	動物 数	尿中蛋白排泄量 (mg/day/100g体重)	尿中アルブミン排泄量 (μg/day/100g体重)
1	例示化合物番号 37の化合物	7	2.4±0.2	744±112
	対照群	7 <sup>*)</sup>	6.0±1.1	3960±796
	正常群	7	1.6±0.1	159±13

\*) 溶剤 (CMC溶液) を投与した。

※ ※ 【表5】

#### 【0032】

実験 番号	試験化合物	動物 数	糸球体硬化指数
1	例示化合物番号 37の化合物	7	236.9±13.1
	対照群	7 <sup>*)</sup>	296.6±9.3
	正常群	7	96.0±8.3

\*) 溶剤 (CMC溶液) を投与した。

【0033】上記結果から、分かるように、本願発明の有効成分である化合物は、尿中蛋白排泄量及び尿中アルブミン排泄量の増加を顕著に抑制し、糸球体硬化を有意★

★に改善している。

#### 【0034】

##### 製剤例1

##### カプセル剤

例示化合物番号37の化合物

50.0 mg

乳糖

128.7

25

26

トウモロコシデンプン  
ステアリン酸マグネシウム

70.0

1.3

250 mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに\*

\* 入れ、カプセル剤とする。

【0035】

製剤例2

錠剤

例示化合物番号37の化合物  
乳糖  
トウモロコシデンプン  
ステアリン酸マグネシウム

50.0 mg

124.0

25.0

1.0

200 mg

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

【0036】

【発明の効果】本発明の有効成分である前記一般式

(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルは、NIDDMモデルラットの腎症、高脂血症及び高血圧症のいずれに対しても、優れた抑制効果を有し、副作用も少なく、糖尿病合併症、特に、腎症、高脂血症及び／又は高血圧症の予防薬

又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。

【0037】また、本発明の有効成分である前記一般式(I)を有する化合物、その薬理上許容される塩又はその薬理上許容されるエステルは、優れた腎炎抑制作用等を有し、毒性も弱いため、腎疾患、特に、アイ・ジー・エイ(IgA)腎症[パーシャ- (Berger)病]、膜性腎症、増殖性糸球体腎炎、硬化性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群等病型等の糸球体腎炎の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。